INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº91

BUSCA REALIZADA EM 11 DE AGOSTO DE 2020

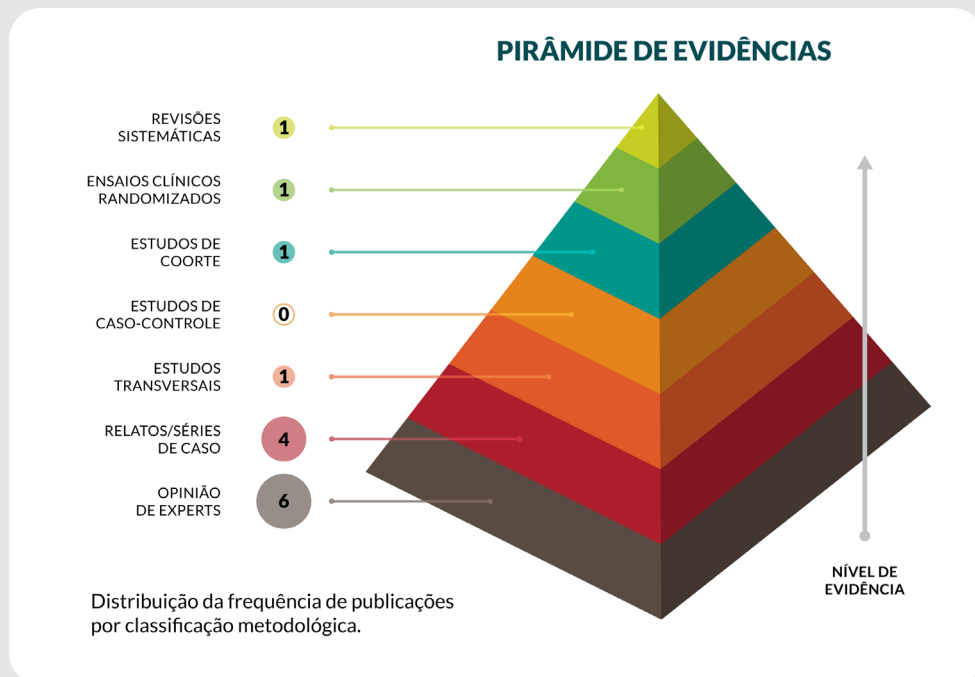
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 5 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

Corticosteroides 3
Revisão sistemática rápida

Vacina inativada 4
Ensaio clínico randomizado

β-bloqueadores, IECA/BRA, Arbidol, Ribavirina 5
Coorte retrospectiva

Diversas tecnologias 6
Relato de experiência

Células tronco mesenquimais 7
Relato de caso

Vários medicamentos (Hidroxicloroquina, Micofenolato de Mofetila, Tacrolimus, Prednisolona, Meropenem, Cotrimoxazol, Ácido Fólico e Ácido Ursodesoxicólico) 8
Relato de caso

Micofenolato de Mofetil, Predinisona, Hidroxicloroquina, Lopinavir-Ritonavir 9
Relato de caso

Cloroquina, Hidroxicloroquina, Flaviparavir, Lopinavir/Ritonavir, Arbidol, Interforon Alfa, Remdesivir 10
Revisão narrativa

Hidroxicloroquina e Azitromicina 11
Revisão narrativa

Baricitinibe 12
Revisão narrativa

Plasma convalescente, anticorpos monoclonais (mAbs), anticorpos neutralizantes (NAbs) e imunoglobulinas intravenosas 13
Revisão narrativa

Nitazoxanida 14
Revisão narrativa

Remdesivir 15
Revisão narrativa

Bromexina, Cloroquina e Hidroxicloroquina, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir 16
Revisão narrativa

Referências 17

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na Base ClinicalTrials.gov 19

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela CONEp 20

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ ARGENTINA

Neste trabalho, os autores apresentam uma revisão de literatura sobre os efeitos clínicos de agentes antivirais em pacientes com COVID-19 e sugerem potenciais tratamentos contra o SARS-CoV-2. Cloroquina: atua como um medicamento antimalárico e de doenças autoimunes, foi relatada como um potencial medicamento antiviral. Alguns estudos sugerem que ela inibe o SARS-CoV ao elevar o pH endossomal e interferir na glicosilação terminal do receptor celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), o mesmo receptor para SARS-CoV-2. A cloroquina também pode interferir no processamento proteolítico da proteína M, o que pode reduzir indiretamente as citocinas pró-inflamatórias durante a infecção por SARS-CoV-2. Alguns ensaios clínicos conduzidos na China sugerem que o fosfato de cloroquina é superior ao tratamento padrão na inibição da infecção por SARS-CoV-2. Mais ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da cloroquina são necessários para a otimização da dose do medicamento. 1) Hidroxicloroquina: um análogo da cloroquina que parece exibir um efeito antiviral semelhante ao da cloroquina. Apesar disso, alguns ensaios *in vitro* sugerem que ele seja mais potente na inibição da replicação viral. A hidroxicloroquina é uma das opções de tratamento do ensaio clínico “Solidariedade” para tratamentos de COVID-19, lançado pela OMS e parceiros. Em 23 de maio, a OMS decidiu implementar uma pausa temporária nos ensaios com hidroxicloroquina baseada nas questões levantadas sobre a segurança do medicamento. Em 3 de junho de 2020, a OMS anunciou que, com base nos dados de mortalidade disponíveis, não há motivos para modificar o protocolo do ensaio, incluindo hidroxicloroquina. A questão continua em aberto e tem sido alvo de grandes debates por especialistas. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados com números maiores de pacientes com COVID-19 para avaliar a eficiência e segurança da hidroxicloroquina. 2) Favipiravir: é um análogo de nucleotídeo aprovado para uma nova ou reemergente influenza no Japão com amplo espectro de inibição da replicação do RNA viral. Uma alta concentração de favipiravir foi necessária para reduzir a infecção por SARS-CoV-2 *in vitro*. Além disso, um ensaio controle aberto indicou que o favipiravir foi associado de forma independente a uma depuração viral mais rápida e apresentou melhores efeitos do tratamento em pacientes com COVID-19. Um ensaio clínico randomizado mostrou não haver benefícios do favipiravir comparado ao arbidol. O regime de dosagem para pacientes com COVID-19 deve ser cuidadosamente planejado. 3) Lopinavir/Ritonavir: lopinavir é um vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1) inibidor de protease e ritonavir são combinados para aumentar o tempo de meia-vida do lopinavir. A combinação lopinavir/ritonavir mostrou efeitos inibitórios no SARS-CoV através da inibição da atividade da protease 3CLpro. Um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto mostrou que o tratamento com lopinavir/ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo até a melhora clínica. No entanto, a mortalidade em 28 dias foi numericamente menor e os pacientes tiveram uma estadia mais curta na unidade de terapia intensiva (UTI) no grupo lopinavir/ritonavir do que no grupo de tratamento padrão. 4) Arbidol: é uma pequena molécula derivada do indol e envolve a inibição da fusão mediada pelo vírus com a membrana alvo e um bloqueio resultante da entrada do vírus nas células alvo. Um estudo retrospectivo mostrou que o tratamento com arbidol resultou numa tendência a redução da mortalidade. Um estudo de coorte retrospectiva associou a monoterapia com arbidol a uma taxa de conversão negativa para o coronavírus em comparação ao grupo tratado com arbidol em combinação com lopinavir/ritonavir. O arbidol é um agente antiviral potencial relativamente seguro

para COVID-19, mas em algumas regiões, não é fácil de obter. 5) Interferon Alpha (IFN-α): Estudos anteriores *in vitro* anteriores mostram os efeitos antiviral do IFN-α e IFN-β contra SARS-CoV, ambos aplicados na infecção por MERS-CoV. Um estudo de intervenção de braço único não randomizado mostrou que IFN-α2b combinado com ribavirina uma redução da taxa de mortalidade comparado ao tratamento de suporte. O IFN-α é sempre usado como uma das drogas da terapia combinada durante o tratamento com COVID-19. Em ensaios clínicos, IFN-α é frequentemente combinado com outros antivirais, como favipiravir, lopinavir / ritonavir. Não existem ensaios clínicos sobre os efeitos da monoterapia com IFN-α na infecção SATS-CoV-2. 6) Remdesivir: é um análogo da adenosina e em sua forma ativa pode afetar a atividade da polimerase de RNA viral, causando assim uma diminuição na produção de RNA do vírus. O uso compassivo de remdesivir foi relacionado com uma boa recuperação da COVID-19. Outro estudo publicado recentemente demonstrou uma melhora clínica em 68% dos pacientes com COVID-19 grave que foram tratados com uso compassivo de remdesivir. Um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado no qual foi administrado remdesivir IV mostrou que a droga era superior ao placebo na redução do tempo de recuperação. Remdesivir parece ser um dos antivirais mais promissores contra a infecção por SARS-CoV-2, mas ainda é um medicamento investigado com efeitos adversos desconhecidos e é relativamente difícil de se obter. A avaliação da eficácia do remdesivir ainda requer ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo da terapia com remdesivir.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo contemplou 4 de 16 critérios, sendo 3 deles não aplicáveis, pois não foi realizada metanálise. Diversas limitações foram encontradas: não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os critérios de exclusão dos artigos não foram reportados; não há lista de estudos excluídos nem justificativas para possíveis exclusões; os autores não descreveram os estudos selecionados de forma detalhada; os autores não identificaram e não avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da revisão; não há menção sobre alguma heterogeneidade observada nos resultados da revisão. Não há informações sobre os tipos de corticosteroides utilizados nos estudos; não há identificação do financiamento de cada estudo incluído, e, por fim não há menção se os artigos foram selecionados e extraídos por pares. O autores selecionaram os estudos e apenas fizeram uma descrição do que dizia cada um, sem uma conclusão geral sobre o uso de corticosteroides para COVID-19 a partir dos resultados observados.

VACINA INATIVADA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Nesse ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, os autores avaliaram a dose ideal, imunogenicidade e segurança da vacina de SARS-CoV-2 inativada, denominada CoronaVac. Um total de 600 adultos saudáveis com idades entre 18–59 anos foram divididos aleatoriamente em 3 grupos em uma proporção de 2:2:1 para receber 2 injeções da vacina experimental em uma dose de

3 μg/0,5 mL ou 6 μg/0,5 mL, ou placebo em um esquema de dia 0–14 ou 0–28 dias, de acordo com uma lista aleatória gerada por um estatístico independente. CoronaVac foi bem tolerada e não foram observadas preocupações de segurança relacionadas com a dose. No início do estudo, todos os 600 indivíduos eram soronegativos (com títulos de anticorpos neutralizantes de < 1: 8); mas as taxas de soroconversão aumentaram mais de 90% durante as fases posteriores do ensaio. Para indivíduos no cronograma 0-14 dias, o título de anticorpo médio geométrico aumentou para 34,5 (IC 95%, 28,5–41,8) e 27,6 (IC 95%, 22,7–33,5) no grupo de 6 μg e 3 μg, respectivamente, e permaneceu estável após 28 dias da segunda injeção. Os títulos de anticorpos neutralizantes para indivíduos no esquema 0-28 dias aumentaram significativamente 28 dias após a segunda injeção, quando comparados aos dos indivíduos no esquema do 0–14 dias dentro de cada grupo de dosagem. Tendências quase semelhantes às observadas para o anticorpo neutralizante foram observadas durante a avaliação do nível de IgG. Além disso, os títulos de anticorpos neutralizantes diminuíram significativamente com o aumento da idade dos pacientes; indivíduos mais jovens tendem a ter um nível mais alto de títulos de anticorpos neutralizantes. Os autores concluem que a segurança e a imunogenicidade da CoronaVac foram demonstradas neste ensaio clínico de fase 2, o que apoia a condução do estudo de fase 3.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1) Geração da sequência aleatória: geração de números randômicos por estatístico independente (baixo risco de viés). 2) Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3) Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés). 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfecho (baixo risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés). Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

β-BLOQUEADORES, IECA/BRA, ARBIDOL, RIBAVIRINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Este estudo trata de uma coorte retrospectiva que incluiu 681 pacientes adultos (≥ 18 anos) com COVID-19 que foram admitidos em um Hospital de Wuhan, China, de 3 de janeiro de 2020 a 9 de abril de 2020. O objetivo principal do trabalho foi de esclarecer as características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas de pacientes com COVID-19 grave. Para isto, foram avaliados os seguintes desfechos primários: mortalidade por todas as causas durante a hospitalização, e alta. Após aplicação

dos critérios de inclusão e exclusão, os participantes foram divididos em dois grupos: sobreviventes e não sobreviventes. Os resultados mostraram que a idade mediana dos indivíduos foi de 65 anos. Hipertensão foi a comorbidade mais comum, seguida por diabetes e doença arterial coronariana. Os principais sintomas clínicos encontrados foram febre, tosse seca e fadiga. Em comparação com os sobreviventes, os não sobreviventes eram mais velhos, maioria homens e tinham frequência cardíaca e pressão arterial sistólica (PAS) mais altas ($p < 0,05$). Os não sobreviventes apresentaram também maiores taxas de comorbidade associada à hipertensão, à doença arterial coronariana (DAC) e ao acidente vascular encefálico (AVC) ($p < 0,001$), bem como contagens de leucócitos e neutrófilos, proteína C reativa (PCR), e IL-6 mais altas. Do total de pacientes, 97,8% receberam tratamento antiviral, incluindo arbidol, ribavirina, ganciclovir ou oseltamivir. A proporção de pacientes que receberam antibioticoterapia ou tratamento com imunoglobulina e glicocorticoide foi de 83,8%, 54,6% e 48,8%, respectivamente. Em comparação com os sobreviventes, os não sobreviventes usaram mais antimicrobianos, glicocorticoides e imunoglobulina, enquanto menos arbidol fora administrado nesse grupo ($p < 0,05$). Ademais, ficou demonstrado que a razão de neutrófilos para linfócitos (NLR) ($p = 0,018$) e lesão miocárdica aguda (p = 0,000) foram independentemente e negativamente associados à morte em pacientes com COVID-19 grave. A análise dos dados também mostrou que os pacientes falecidos receberam menos medicamentos antiplaquetários, estatinas, β-bloqueadores e IECA/BRA. Foi realizada, ainda, uma regressão logística multivariável para avaliar a eficácia da intervenção, a qual mostrou que o arbidol e a ribavirina foram eficazes nesses pacientes. Já os β-bloqueadores e IECA/BRA foram independentemente e positivamente associados à diminuição da mortalidade. Concluindo, os autores relatam a necessidade de estudos multicêntricos, prospectivos, randomizados e controlados para maiores conclusões sobre terapias eficazes contra a COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 10 critérios foram atendidos, sendo um critério não aplicável, pois o acompanhamento dos pacientes foi completo, não necessitando que estratégias fossem adotadas para minimizar os impactos de um seguimento incompleto. Algumas fragilidades do estudo foram identificadas: os dois grupos comparados possuem características distintas; as medidas de exposição não foram claramente definidas e descritas em detalhes; a posologia dos medicamentos utilizados não foi reportada; os fatores de confundimento não foram identificados, e por isso nenhuma estratégia para lidar com eles fora adotada.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

RELATO DE EXPERIÊNCIA \ *IRÃ*

Neste artigo, os autores compartilham sua experiência no tratamento de casos graves de COVID-19, durante dois meses, no Hospital Imam Reza, Irã. No que concerne aos objetivos deste informe, serão descritos aqui somente as abordagens medicamentosas utilizadas. Todos os pacientes receberam nutrição enteral nas primeiras 24 horas de internação com meta de 25 kcal/kg e pelo menos 1,5 g/kg de proteína, a menos que houvesse lesão renal aguda (LRA). Se os pacientes

não tolerassem nutrição enteral, optava-se pela parenteral (total ou suplementar) com base na necessidade do paciente. Para todos os pacientes, foi adotado o uso rotineiro de medicamentos antivirais (hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir) e terapia antimicrobiana empírica, além de vitamina C (4 a 8 g/dia), exceto nos casos de lesão renal aguda. Eletrólitos, principalmente magnésio, foram verificados rotineiramente e o magnésio foi mantido acima de 2,5 mg/dL para diminuir a incidência de arritmia com os medicamentos do tratamento e a febre não foi suprimida, a menos que houvesse altos graus de hipertermia, presença de síndrome coronariana aguda, dano neurológico agudo ou em mulheres grávidas. Para os pacientes do grupo grave, foi considerado o uso de corticosteroide, hemoperfusão ou tocilizumabe, individualmente. Foi feito controle intensivo da glicemia desses pacientes e adotado um tratamento profilático para úlcera por estresse com corticoterapia em altas doses. Caso o paciente estivesse em uma tempestade de citocinas, era realizada hemoperfusão ou infusão com tocilizumabe, dependendo da disponibilidade, além de corticoide em altas doses. Os autores concluem que, utilizando essa estratégia, trataram mais de 200 pacientes graves atendidos por este hospital e que obtiveram uma taxa de mortalidade de 45%, o que foi semelhante a outras incidências relatadas em pacientes com COVID-19.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas metodológicas para avaliar relatos de experiência. Em leitura crítica, foi identificado que os autores não descreveram as características clínicas dos pacientes e cada caso foi avaliado individualmente e tratado de acordo com a disponibilidade do tratamento naquele momento, no hospital, o que leva a uma variabilidade grande.

CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

RELATO DE CASO \ *CHINA*

Trata-se do relato de dois casos com o objetivo de explorar o papel de células tronco mesenquimais (MSC) no tratamento da COVID-19. Caso 1: mulher de 37 anos apresentou febre e dispneia, sendo internada em 31 de janeiro de 2020. A paciente tinha história de hipertensão há 5 anos. O exame físico revelou febre (38,7°C), frequência respiratória de 24 vezes por minuto e pulso de 118 vezes por minuto. A saturação de oxigênio (SaO_2) foi de 98%. Os resultados dos exames laboratoriais mostraram aumento contagem de leucócitos e neutrófilos, diminuição dos linfócitos e diminuição da hemoglobina. Os indicadores inflamatórios indicavam proteína C reativa elevada (PCR, 42,5 mg/L) e interleucina-6 aumentada (IL-6, 27,1 pg/mL). Ela foi diagnosticada com COVID-19 por RT-PCR. Ela recebeu oseltamivir, arbidol e outros tratamentos de suporte, mas os sintomas não melhoraram. A paciente recebeu transplante de MSC por meio de infusão intravenosa três vezes. A infusão foi bem tolerada e os sintomas de febre e dispneia melhoraram. Os autores verificaram que após o tratamento com MSC, os linfócitos aumentaram, os indicadores de inflamação diminuíram e a dispneia melhorou. A radiografia mostrou a absorção das lesões nos pulmões. O teste seguinte de ácido nucleico da paciente deu negativo. Caso 2: homem de 71 anos, apresentou febre, dispneia e tosse e foi internado em 7 de fevereiro de 2020. O exame físico mostrou dispneia e tosse, temperatura de 36,5°C, frequência respiratória de 34 vezes por minuto, SaO_2 de 98%. Os exames mostraram diminuição da contagem

de leucócitos e linfócitos, e aumento dos neutrófilos. Os indicadores inflamatórios mostraram PCR elevada (15,5 mg/L) e IL-6 normal (5,1 pg/mL). A RT-PCR foi positiva para o SARS-CoV-2. A radiografia de tórax indicou sombras no pulmão esquerdo. Recebeu ribavirina, arbidol, cefoperazona-sulbactam e outros tratamentos de suporte. O paciente recebeu tratamento com MSC por infusão intravenosa três vezes, o qual foi bem tolerado. Os autores relatam que, após o tratamento com MSC, os linfócitos aumentaram, indicadores de inflamação diminuíram e a FiO_2 diminuiu. A repetição da radiografia de tórax mostrou a absorção de exsudato nos pulmões. O teste para SARS-CoV-2 foi negativo. Os autores concluem que o trabalho oferece pistas sobre a terapia baseada em MSC para combater a COVID-19, uma vez que as MSCs podem melhorar a função pulmonar por meio de efeitos anti-inflamatórios em pulmões lesados.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não descrever as características demográficas dos pacientes, não descrever os tratamentos concomitantes à infusão de MSC em detalhes, e não descrever a presença ou ausência de eventos adversos.

VÁRIOS MEDICAMENTOS (HIDROXICLOROQUINA, MICOFENOLATO DE MOFETILA, TACROLIMUS, PREDNISOLONA, MEROPENEM, COTRIMOXAZOL, ÁCIDO FÓLICO E ÁCIDO URSODESOXICÓLICO)

RELATO DE CASO \ *IRÃ*

A apresentação clínica e o manejo da lesão hepática em pacientes transplantados hepáticos com COVID-19 não são claros e podem ser um desafio crescente para os centros de transplante. Neste artigo, os autores descrevem dois casos de pacientes com transplante de fígado e COVID-19, que inicialmente, não apresentavam sinais e sintomas pulmonares, mas após diagnóstico por imagem, ambos apresentaram envolvimento pulmonar. O primeiro paciente, uma mulher de 60 anos de idade, submetida a transplante de fígado há 10 meses, foi encaminhada ao hospital devido à febre intermitente, fraqueza e anorexia, sintomas iniciados 2 semanas antes. A paciente não tinha história de quaisquer sintomas respiratórios, incluindo tosse ou dispneia. Ao exame físico, a paciente apresentava icterícia, mas o pulmão e outros órgãos estavam normais. Não havia história de hipertensão ou doença arterial coronariana. Ela estava tomando medicamentos incluindo micofenolato (720 mg por dia), tacrolimus (2 mg por dia), prednisolona (15 mg por dia), ácido fólico (1 mg por dia) e ácido ursodesoxicólico (900 mg por dia). O teste de RT-PCR deu positivo para o SARS CoV-2 e, após o diagnóstico, a tomografia computadorizada (TC) do tórax foi realizada, na qual múltiplos infiltrados nodulares bilaterais de tamanhos variados e algumas opacidades em vidro fosco foram observadas. A paciente foi transferida para sala isolada, o micofenolato foi suspenso, e iniciou-se o tratamento por 14 dias com meropenem (1g IV q.8h), cotrimoxazol (400mg/80mg 2x/dia) e hidroxicloroquina (HCQ) (400 mg/dia). A paciente desenvolveu estenose do ducto biliar comum, sendo tratada por intervenção radiológica. Os autores

destacam que, embora a condição da paciente tenha melhorado após 5 semanas de acompanhamento, devido ao tratamento concomitante da estenose do ducto biliar e da COVID-19, é difícil separar o efeito e a contribuição do tratamento das duas doenças na recuperação da paciente. O segundo paciente, um homem de 46 anos, submetido a um transplante de fígado há 2 anos, foi internado devido a febre, forte dor de cabeça, anorexia, náusea e vômito, iniciados 7 dias antes da internação. O paciente não tinha histórico de sintomas respiratórios, diabetes, hipertensão ou doença arterial coronariana. Ele estava tomando medicamentos incluindo micofenolato (1440 mg por dia), tacrolimus (3 mg por dia), prednisolona (10 mg por dia), ácido fólico (1 mg por dia) e aspirina (80 mg por dia). Os exames físicos, incluindo neurológicos e pulmonares, foram normais. Devido à febre inexplicada em um paciente com imunidade suprimida e ressonância magnética cerebral normal, amostras de *swab*s nasais e faríngeos foram coletadas para avaliação da COVID-19. As amostras foram testadas por RT-PCR, que apresentou resultados positivos. Foi realizada TC de tórax, na qual foi observada apenas uma pequena opacidade em vidro fosco periférica irregular no pulmão direito. Após discussão do estado do paciente em equipe multidisciplinar, o paciente foi transferido para uma sala isolada e recebeu HCQ (400 mg/dia) por 5 dias, e o micofenolato foi descontinuado. A febre, a dor de cabeça e a náusea do paciente diminuíram 2 semanas depois, e o apetite do paciente melhorou na quarta semana. Os autores concluem que nenhum dos 2 pacientes apresentava sintomas respiratórios, e as imagens pulmonares e os testes de RT-PCR foram realizados com base na alta suspeita clínica de COVID-19 para o diagnóstico. Por outro lado, informam que ambos os pacientes melhoraram após iniciar o tratamento com HCQ e continuaram a tomar todos os medicamentos imunossupressores, exceto micofenolato. Por fim, os autores informam que os dados sobre as características clínicas e o manejo da COVID-19 em pacientes transplantados hepáticos ainda são muito limitados, e defendem que mais pesquisas sejam realizadas.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações metodológicas, foi identificado que: as características demográficas dos pacientes foram parcialmente descritas; as histórias dos pacientes não foram apresentadas em uma linha do tempo; não há informações sobre identificação de possíveis efeitos adversos relacionados aos tratamentos recebidos pelos pacientes.

MICOFENOLATO DE MOFETIL, PREDINISONA, HIDROXICLOROQUINA, LOPINAVIR-RITONAVIR

RELATO DE CASO \ *CHINA*

O artigo relata as características clínicas e o tratamento de uma paciente do sexo feminino, 39 anos de idade, com diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) há 15 anos e infecção recente por COVID-19. Desde 2018 ela faz uso de micofenolato de mofetil (MMF) 0,5 g, 2x/dia, prednisona (10 mg, 1x/dia) e hidroxicloroquina (0,2 g, 2x/dia). Os sintomas da COVID-19 tiveram início no dia 5/02/2020, e no dia 14/02, após piora do quadro clínico, a paciente buscou atendimento hospitalar, sendo confirmado o diagnóstico por RT-PCR e achados de imagem na TC do tórax. Os medicamentos usados

no tratamento do LES não foram ajustados durante o curso da COVID-19. Foi adicionado tratamento antiviral com lopinavir e ritonavir (250 mg, 2x/dia), e moxifloxacina (0,4 g, 1x/dia, intravenoso) para prevenir infecções secundárias. No dia 20/02 houve melhora clínica e negativação do RT-PCR, o tratamento antiviral foi mantido até o dia 25/02, e duas novas TC de tórax demonstraram melhora gradativa das lesões pulmonares, melhora da saturação (54% para 98%), com alta do paciente no dia 26/02. Após 8 dias da alta, houve recorrência dos sintomas da COVID-19 (tosse seca, febre dor de cabeça e artralgia), sendo necessário retornar ao hospital e retomar o tratamento anterior, além disso o RT-PCR foi novamente positivo. O tratamento com antivirais foi interrompido no dia 09/03, houve melhora dos sintomas, no período de 7 a 9 de março outros três testes de RT-PCR foram negativos, ela recebeu alta no dia 9. Foram feitas mais duas consultas de acompanhamento nos dias 23 de março e 11 de abril, com melhora clínica e dos exames de imagem. Os autores discutem que pessoas com LES são mais sensíveis ao vírus SARS-CoV-2 que a população geral e que é necessário manter o tratamento do lúpus durante a pandemia para estabilizar a doença de base, e pelos efeitos anti-inflamatórios das drogas usados no LES que podem ser benéficos diante da infecção pelo SARS-CoV-2. Os autores concluíram que a recuperação bem-sucedida deste caso serve de alerta para tratamento futuro de outros pacientes com LES e COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 7 de 8 critérios. Como limitação, destaca-se que não foi mencionado se efeitos adversos estavam ausentes ou presentes. Os autores ressaltaram que apenas um caso de LES e COVID-19 curado com sucesso não pode definir uma diretriz de tratamento eficaz para esse tipo de paciente. Além disso, outros fatores como idade, e ausência de comorbidades (hipertensão, diabetes, etc.) e SRAG podem ter colaborado na recuperação.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA, FLAVIPARAVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL, INTERFORON ALFA, REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Neste trabalho os autores apresentam uma revisão de literatura sobre os efeitos clínicos de agentes antivirais em pacientes com COVID-19 e sugerem potenciais tratamentos contra o SARS-CoV-2. 1) Cloroquina: Alguns ensaios clínicos conduzidos na China sugerem que o fosfato de cloroquina é superior ao tratamento padrão na inibição da infecção por SARS-CoV-2. No entanto, mais ensaios clínicos sobre a eficácia e segurança da cloroquina são necessários para a otimização da dose do medicamento. 2) Hidroxicloroquina: Em 23 de maio, a OMS decidiu implementar uma pausa temporária nos ensaios com hidroxicloroquina baseada nas questões levantadas sobre a segurança do medicamento. Em 3 de junho de 2020, a OMS anunciou que, com base nos dados de mortalidade disponíveis, não há motivos para modificar o protocolo do ensaio, incluindo hidroxicloroquina. A questão continua em aberto e tem sido alvo de grandes debates por especialistas. São necessários mais

estudos para avaliar a eficiência e segurança da hidroxicloroquina. 3) Favipiravir: Uma alta concentração de favipiravir foi necessária para reduzir a infecção por SARS-CoV-2 *in vitro*. Além disso, um ensaio controle aberto indicou que o favipiravir foi associado de forma independente a uma depuração viral mais rápida e apresentou melhores efeitos do tratamento em pacientes com COVID-19. Um ensaio clínico randomizado mostrou não haver benefícios do favipiravir comparado ao arbidol. O regime de dosagem para pacientes COVID-19 deve ser cuidadosamente planejado. 4) Lopinavir/Ritonavir: Um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto mostrou que o tratamento com lopinavir/ritonavir não foi associado a uma diferença do tratamento padrão no tempo até a melhora clínica. No entanto, a mortalidade em 28 dias foi numericamente menor e os pacientes tiveram uma estadia mais curta na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) no grupo lopinavir/ritonavir do que no grupo de tratamento padrão. 5) Arbidol: Um estudo retrospectivo mostrou que o tratamento com arbidol resultou numa tendência a redução da mortalidade. Outro estudo associou a monoterapia com arbidol a uma taxa de conversão negativa para o coronavírus em comparação ao grupo tratado com arbidol em combinação com lopinavir/ritonavir. 6) Interferon Alpha (IFN-α): Um estudo de intervenção de braço único não randomizado mostrou que IFN-α2b, combinado com ribavirina, reduziu a taxa de mortalidade comparado ao tratamento de suporte. 7) Remdesivir: O uso compassivo de remdesivir foi relacionado com uma boa recuperação da COVID-19. Outro estudo publicado recentemente demonstrou uma melhora clínica em 68% dos pacientes com COVID-19 grave que foram tratados com uso compassivo de remdesivir. Um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado, no qual foi administrado remdesivir IV mostrou que a droga era superior ao placebo na redução do tempo de recuperação. Remdesivir parece ser um dos antivirais mais promissores contra a infecção por SARS-CoV-2, mas ainda é um medicamento investigado com efeitos adversos desconhecidos e é relativamente difícil de se obter. A avaliação da eficácia do remdesivir ainda requer ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo da terapia.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi utilizada ferramenta para avaliar a revisão narrativa. No entanto, em leitura crítica, observa-se que os autores parecem ter reunido a maior parte dos estudos disponíveis acerca das drogas que estão sendo testadas para o tratamento da COVID-19. Embora eles foquem em alguns desfechos e resultados promissores, pouca atenção é dada aos efeitos adversos e maior precaução que é preciso ter ao se administrar essas drogas em pacientes com SARS-CoV-2.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO NARRATIVA \ BRASIL

O estudo avalia o papel da hidroxicloroquina e da cloroquina no tratamento da fase inicial da COVID-19 com o objetivo de apresentar uma proposta de tratamento precoce em Unidades Básicas de Saúde (UBS). Trata-se de uma proposta de protocolo para tratamento precoce de pacientes com COVID-19, realizada por meio de um estudo exploratório na base Pubmed (13 de junho de 2020), utilizando palavras-chave para hidroxicloroquina ou cloroquina, associada, ou não, a um antibiótico macrolídeo. Foram selecionados cinco artigos que abordavam o uso de hidroxicloroquina

ou cloroquina, associado ou não a macrolídeos, no tratamento da fase precoce da COVID-19. Além disso, foi incluído um artigo da plataforma medRxiv (trabalhos não revisados por pares) por se tratar de um estudo randomizado. O primeiro estudo reportou que pacientes que receberam cloroquina apresentaram melhora significativa dos sintomas e da imagem radiológica em comparação aos controles. Outro estudo randomizado e pré-print incluiu 62 pacientes e avaliou a hidroxicloroquina 400 mg/dia ou placebo. Além da hidroxicloroquina, todos os pacientes receberam oxigênio, agentes antivirais, antibiótico e imunoglobulina, com ou sem corticoide. A recuperação da tosse e da febre foi mais rápida no grupo da hidroxicloroquina. Um pequeno estudo observacional francês avaliou o uso da hidroxicloroquina 600mg/dia, associada ou não a azitromicina, em 20 pacientes. Houve eliminação do vírus em 100% dos casos de pacientes que utilizaram hidroxicloroquina e azitromicina até o sexto dia, já os que usaram somente hidroxicloroquina, 57,1%, e nos pacientes controle, em 12,5%. Em outro estudo observacional, 80 pacientes com infecção leve foram tratados com hidroxicloroquina e azitromicina, por pelo menos três dias, e a maioria dos pacientes melhorou. Os pacientes tiveram um tempo médio de permanência hospitalar de cinco dias. O principal estudo publicado até o momento foi o estudo que avaliou 1.061 pacientes positivos para SARS-CoV-2, tratados por pelo menos três dias com hidroxicloroquina e azitromicina. A depuração viral ocorreu em 973 pacientes em 10 dias (91,7%). O resultado clínico adverso foi observado em 46 pacientes (4,3%) e 8 foram a óbito (0,75%). Os autores geram a hipótese de que o tratamento precoce poderia diminuir a internação na enfermaria e na UTI, e a taxa de óbito. Reconhecem que não existe evidência nível 1A de que a associação de cloroquina ou hidroxicloroquina e azitromicina seja efetiva no tratamento da COVID-19, e defendem que a autonomia do médico e do paciente deve ser preservada.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Em leitura crítica, observa-se que os autores se propuseram a estudar tratamento precoce para COVID-19, mas procuraram especificamente evidências de hidroxicloroquina e azitromicina, e em apenas 1 base de dados. Ademais, os critérios de elegibilidade e o processo de seleção dos estudos não foram descritos em detalhe. Em seguida, os autores propõem um protocolo de atendimento de COVID-19 em fase inicial a partir de apenas 5 estudos incluídos na revisão, sem seguir a metodologia já estabelecida para elaboração de uma diretriz clínica.

BARICITINIBE

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

O baricitinibe está sendo combinado com diferentes antivirais, no tratamento da COVID-19, uma vez que esta combinação diminuiria a infectividade viral, a replicação viral e controlaria a tempestade de citocinas. Em um estudo com 12 pacientes com pneumonia moderada por COVID-19, o tratamento com baricitinibe (4 mg/dia combinado com lopinavir/ritonavir 200/50 mg/duas vezes ao dia, por duas semanas) demonstrou melhora significativa tanto na semana 1 quanto na semana 2, quando comparado ao tratamento padrão. A alta na semana 2 ocorreu em 58% (7/12) dos pacientes tratados com baricitinibe *vs* 8% (1/12) dos controles (p = 0,027). Apesar desse resultado positivo, os

autores recomendam o uso de baricitinibe somente se levado em conta as seguintes medidas: evitar o uso em pacientes com infecção grave ativa e tuberculose ativa; baricitinibe não é recomendado em pacientes com contagem absoluta de linfócitos < 0,5 × 10e9/L, contagem absoluta de neutrófilos < 1,0 × 10e9/L ou hemoglobina < 8 g/dL; investigação imediata da causa da elevação da enzima hepática é recomendada. Se aumentos de aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase forem observados e há suspeita de lesão hepática induzida por medicamento, interromper o baricitinibe; o baricitinibe deve ser usado com cautela em pacientes que apresentam fatores de risco, como idade avançada, obesidade, história de trombose venosa profunda/embolia pulmonar e uso de inibidor seletivo de COX-2. Os autores concluem que baricitinibe é um medicamento promissor no tratamento da COVID-19. Mais estudos são necessários, principalmente para avaliação de eventos adversos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma breve revisão a respeito do uso de baricitinibe no tratamento da COVID-19. Apesar dos autores não relatarem como, onde e quais foram os critérios de inclusão dos artigos no estudo, percebe-se que estes foram bem detalhados. Além disso, percebe-se prudência dos autores ao recomendarem o uso do medicamento somente após a adoção de algumas medidas.

PLASMA CONVALESCENTE, ANTICORPOS MONOCLONAIS (MABS), ANTICORPOS NEUTRALIZANTES (NABS) E IMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

REVISÃO NARRATIVA \ ÍNDIA

Sabe-se que, atualmente, não há medicamento ou vacina específica disponível para o manejo de pacientes com COVID-19. Estratégias imunoterapêuticas baseadas em anticorpos usando plasma convalescente, anticorpos monoclonais (mAbs), anticorpos neutralizantes (NAbs) e imunoglobulinas intravenosas têm sido utilizadas pelo seu potencial terapêutico. Esta revisão narrativa fornece o status atual do desenvolvimento de vários imunoterapêuticos baseados em anticorpos, como plasma convalescente, mAbs, NAbs e imunoglobulinas intravenosas contra a COVID-19. A revisão também destaca suas vantagens, desvantagens e utilidade clínica para o tratamento de pacientes com COVID-19. Os autores alegam que, embora as vacinas sejam necessárias para induzir imunidade ativa contra o SARS-COV-2, pode levar muito tempo para obter a aprovação e disponibilizá-las no mercado comercial. Defendem que a lacuna produzida pela falta de uma vacina eficiente contra o SARS-CoV-2 pode ser eliminada usando-se imunoterápicos baseados em anticorpos para induzir imunidade de curto prazo. Informam que a terapia com plasma convalescente já é usada no tratamento de pacientes com COVID-19, no entanto, alertam que o potencial de neutralização do plasma precisa ser testado para comprovar sua utilidade terapêutica. MAbs aprovados contra receptores de interleucina 6 (IL-6), como o tocilizumabe, são usados ??para tratar condições patológicas induzidas por COVID-19, como tempestade de citocinas ou síndrome de liberação de citocinas. Segundo os autores, os imunoterapêuticos baseados em anticorpos monoclonais são altamente específicos contra

o vírus e mais seguros em comparação com a terapia de plasma. Informam que muitos anticorpos monoclonais contra o SARS-COV-2 estão em desenvolvimento clínico para o tratamento de pacientes com COVID-19. Defendem que os anticorpos monoclonais contra o domínio de ligação ao receptor da subunidade S1 da proteína spike apresentam potencial de neutralização do vírus. Por fim, concluem que é necessário acelerar a pesquisa para desenvolver novos MAbs, e trazer os MAbs específicos para SARS-COV-2 existentes para a prática clínica, o mais rápido possível.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Em leitura crítica, foi observado que os autores apresentaram uma vasta revisão da literatura em relação ao tema abordado. Contudo, não há informações sobre as estratégias utilizadas para buscar e selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Por fim, considera-se que as informações sobre os estudos em andamento com as terapias abordadas são relativamente atuais, e que as discussões conduzidas pelos autores estão coerentes com as referências apresentadas.

NITAZOXANIDA

REVISÃO NARRATIVA \ *EGITO E NIGÉRIA*

Nesta revisão narrativa os autores discorrem sobre um possível papel da nitazoxanida (NTZ) para tratamento da COVID-19. Apresentam dados de que este medicamento antiparasitário tem atividade antiviral demonstrada contra diferentes infecções virais, como coronavírus, influenza, vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite B (HBV), citomegalovírus, além de outros vírus. Dessa forma, teria potencial como um medicamento antiviral de amplo espectro. Nesse sentido, recentemente foi demonstrado que a NTZ exibiu inibição do SARS-CoV-2 *in vitro*, mesmo em baixas concentrações. Ademais, apresentam dados de que a NTZ exerce papel broncodilatador, o que pode ser benéfico no alívio de sintomas associados a COVID-19, além de possuir ação inibitória sobre a produção de citocinas pró-inflamatórias, o que poderia ajudar a controlar a tempestade de citocinas induzida por COVID-19. Posto isso, os autores concluem que todos esses achados, juntamente com o histórico de alta segurança do medicamento, podem estimular a condução de ensaios clínicos para avaliar os benefícios potenciais de seu uso em pacientes com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas, atualmente. Em leitura crítica, foi observado que os autores apresentaram uma vasta revisão da literatura em relação ao tema abordado. Contudo, não há informações sobre as estratégias utilizadas para buscar e selecionar os artigos incluídos nesta revisão. Por fim, nota-se que a grande maioria das informações apresentadas pelos autores foram obtidas de ensaios *in vitro*, sendo necessária sua confirmação em ensaios clínicos controlados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136 SUS MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

REMDESIVIR

REVISÃO NARRATIVA \ REINO UNIDO

Esta revisão analisou resultados de vários estudos sobre o uso do remdesivir no tratamento da COVID-19. Algoritmos "*deep learning*" identificaram o potencial uso do remdesivir no tratamento de infecções em humanos por SARS-CoV-2 e estudos *in vitro* demonstraram a sua capacidade em inibir a infecção viral. Diversas publicações relataram experiências com o uso do remdesivir no tratamento da COVID-19. Um deles foi um estudo de caso, que não adicionou nenhuma informação útil sobre o possível valor terapêutico. Em uma série de casos com 24 pacientes, os autores concluíram não ter informações suficientes para relatar resultados associados. Outro trabalho usou como medida de sucesso o "índice cumulativo de melhora clínica", mas sua validade não é clara, além de ter sido uma coorte pequena (53 indivíduos) com duração relativamente curta do acompanhamento, dados ausentes, falta de informações sobre 8 dos pacientes inicialmente tratados, e ausência de grupo controle randomizado. Um ensaio clínico randomizado, mascarado e controlado por placebo de remdesivir + tratamento padrão *vs.* tratamento padrão, os autores concluíram que o remdesivir intravenoso não melhorou significativamente o tempo para melhora clínica, mortalidade ou tempo para eliminação do vírus em pacientes com COVID-19 grave, em comparação com placebo. Também foram discutidos os resultados preliminares de um ensaio com 538 pacientes randomizados para remdesivir e 521 com placebo, em que os dados foram analisados precocemente, e remdesivir foi fornecido pela Gilead Sciences. Com base nos resultados deste estudo, a Agência Europeia de Medicamentos concedeu uma Autorização Condicional de Introdução no Mercado para o remdesivir. Um outro estudo em que quase metade dos autores eram patrocinados pela Gilead, incluiu os resultados de um ensaio randomizado com duas doses diferentes de remdesivir, e um estudo de coorte retrospectivo de desfechos clínicos em pacientes recebendo "tratamento padrão". O *endpoint* primário foi a proporção de pacientes que se recuperaram em 14 dias, em uma escala complexa de 7 pontos, além de atribuir pesos diferentes entre os tratados e não tratados, o estudo não considerou o uso de dexametasona. Uma coorte de pacientes italianos foi omitida porque eles tinham uma taxa de mortalidade maior do que esperado. A conclusão foi que "no dia 14, o remdesivir foi associado a uma recuperação significativamente maior e a 62% de redução das chances de morte *vs.* tratamento padrão em pacientes com COVID-19 grave". No momento existem 11 estudos com remdesivir para tratar a COVID-19, dos quais um é cego e três são duplo-cegos. Estes ensaios preveem a inclusão de 22.437 indivíduos, mas somente 9,2% deles serão incluídos em ensaios mascarados. Os autores da revisão concluíram que os resultados do uso compassivo do remdesivir nos estudos publicados sugerem, mas não provam, que os benefícios do remdesivir podem superar os danos, e que estudos abertos e não controlados não serão capazes de dar essa resposta. Os resultados de ensaios clínicos randomizados e controlados ainda não mostraram que o remdesivir afeta a mortalidade em curto prazo, apesar do estudo randomizado ter demonstrado que os pacientes tratados com remdesivir se recuperaram mais rapidamente.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar revisões narrativas. Em leitura crítica, observa-se que esta revisão analisou os primeiros relatos de caso e série de casos que apontaram benefícios com uso do remdesivir no tratamento da COVID-19. Foram incluídos na análise os estudos que aprovaram o uso do remdesivir e suas limitações, bem como as perspectivas dos resultados dos ensaios clínicos em curso. Apesar disso, as revisões do CEBM-Oxford não são revisadas por pares.

BROMEXINA, CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR, LOPINAVIR/RITONAVIR

REVISÃO NARRATIVA \ *DIVERSOS PAÍSES*

Os autores fizeram uma revisão de literatura contendo diversas abordagens que podem ser utilizadas para atingir o vírus SARS-CoV-2, observando as suas características e também a dos fármacos com possível atividade antiviral. De acordo com alguns estudos, o vírus lança mão de proteínas membranares para entrar em contato com a célula hospedeira, a fim de infectá-la. Uma proteína importante para essa atividade é a CoV S, composta por duas subunidades (S1 e S2), as quais são alvos terapêuticos promissores. Para que o vírus consiga entrar na célula, faz-se necessário também a clivagem da proteína S por uma protease chamada TMPRSS2. Dada essa informação, Hoffman e colaboradores sugeriram em seu trabalho que a TMPRSS2 poderia ser um alvo terapêutico potencial para COVID-19, uma vez que a entrada do vírus nas células foi reduzida pelo mesilato de camostat, um inibidor não seletivo de TMPRSS2. Lucas e colaboradores, ao investigarem o papel desta protease no câncer de próstata, identificaram a bromexina, um fármaco com atividade mucolítica, como um potencial inibidor seletivo de TMPRSS2. Um ensaio clínico (NCT04273763) controlado e randomizado avaliou a eficácia e segurança do cloridrato de bromexina (BHT) em pacientes com COVID-19 leve. Os resultados mostraram sinais de eficácia usando BHT, o qual foi capaz de aliviar a lesão pulmonar até certo ponto, sem nenhum efeito adverso grave. Além disso, o grupo experimental comparado ao grupo controle necessitou de menos dias de oxigênioterapia, e teve menor proporção de pacientes que necessitavam de oxigênio. Os resultados exploratórios do estudo apoiam a hipótese dos autores de que o cloridrato de bromexina pode ter um bom efeito no tratamento de COVID-19. Um outro estudo mostrou que a cloroquina e a hidroxicloroquina (HCQ) interferem também na glicosilação da ECA2, que é considerada um dos receptores celulares do SARS-CoV. Além disso, a cloroquina possui efeitos imunomoduladores, suprimindo a produção/liberação de TNF-α, IL-1β e IL-6, o que pode aumentar sinergicamente seu efeito antiviral *in vivo*. Ambos fármacos demonstraram ser eficientes contra o SARS-CoV-2 em pacientes chineses com COVID-19. Outro alvo farmacológico mencionado nesta revisão foi a catepsina B/L, uma protease endossomal que também auxilia no processo de endocitose viral. Entretanto, estudos relacionados ao efeito de inibidores da catapsina B/L sobre o SARS-CoV-2 não foram mencionados. Já em relação à inibição da replicação viral, o remdesivir tem demonstrado alguns benefícios sobre esta ação. Ademais, inibidores de proteases, como o lopinavir/ritonavir, vem sendo utilizados devido a sua capacidade de inibir a protease 3CLpro, uma das principais enzimas envolvidas no processo de replicação viral.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Uma análise crítica do texto identificou algumas limitações na revisão. Os autores pautaram suas discussões em estudos *in vitro* e *in vivo*, e que não necessariamente tiveram efeitos sobre o vírus SARS-CoV-2 e sobre a COVID-19. Além disso, muitas hipóteses de tratamento foram levantadas baseadas apenas nos possíveis mecanismos de ação dos fármacos. Desta forma, mais ensaios clínicos randomizados e prospectivos são necessários para se estabelecer a real eficácia de um medicamento sobre a COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Gonzalez L, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. **Corticoides sistémicos en COVID-19.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida Nº 778, Buenos Aires, Argentina. 16 de Junio de 2020. Disponible en www.iecs.org.ar.
2. Zhang Y, Zeng G, Pan H, *et al.* **Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial.** MedRxiv preprint doi: http://dx.doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216
3. Chen F, Zhong M, Liu Y *et al.* **The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China.** Journal of Critical Care 60 (2020) 32–37. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.07.003
4. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Ghamari AA, Lameh MM, Ardebili RA, Hamidi M, Soleimanpour, H. **Management of critically ill patients with COVID-19: What we learned and what we do.** Anesthesiology and Pain Medicine ;10(3):1-4, 2020. doi: 10.5812/aapm.104900.
5. Tang L, Jiang Y, Zhu M, Chen L, Zhou X, Zhou C, *et al.* **Clinical study using mesenchymal stem cells for the treatment of patients with severe COVID-19.** Front Med [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1007/s11684-020-0810-9
6. Niknam R, Malek-Hosseini S A, Hashemieh S S, Dehghani M. **COVID-19 in Liver Transplant Patients: Report of 2 Cases and Review of the Literature.** International Medical Case Reports Journal 2020:13.
7. He F, Luo Q, Lei M, Fan L, Shao X, Hu K, *et al.* **Successful recovery of recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patient with systemic lupus erythematosus: a case report and review.** Clin Rheumatol. 28 de julho de 2020;1–8.
8. Li L, Wang X, *et al.* **Antiviral Agent Therapy Optimization in Special Populations of COVID-19 Patients, 2020.** Drug Design, Development and Therapy:14 3001–3013, http://doi.org/10.2147/DDDT.S259058
9. Vieira SC, Fontinele DR da S, Barjud MB, Junior JM de C, Melo LMC, Filho JWF, *et al.* **Tratamento precoce para COVID-19 baseado em evidência científica.** Rev Bras Promoç Saúde. 2020;33(10993). Available from: https://doi.org/10.5020/18061230.2020.10993
10. Zhang X, Zhang Y, Qiao W, *et al.* **Baricitinib, a drug with potential effect to prevent SARS-COV-2 from entering target cells and control cytokine storm induced by COVID-19.** International Immunopharmacology 86 (2020) 106749. Doi: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106749
11. Sharun K, Tiwari R, Yatoo M I, *et al.* **Antibody-based immunotherapeutics and use of convalescent plasma to counter COVID-19: advances and prospects, Expert Opinion on Biological Therapy, https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1796963**
12. Mahmoud DB, Shitu Z, Mostafa A. **Drug repurposing of nitazoxanide: can it be an effective therapy for COVID-19?** J Genet Eng Biotechnol. 2020 Jul 28;18(1):35. doi: 10.1186/s43141-020-00055-5.
13. Ferner RE, Aronson JK. **Drug vignettes: Remdesivir.** Oxford COVID-19 Evidence Service Team. London. Disponível em: https://www.cebm.net/covid-19/drug-vignettes-remdesivir
14. Depfenhart M, Villiers D, Lemperle G *et al.* **Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy?.** Internal and Emergency Medicine. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02383-3

15. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 91: busca realizada em 11 de agosto de 2020. Brasília, DF, 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04508075/ Indonésia	Vacina	SARS-CoV-2 Vacina inativada	Placebo	Ainda não recrutando	11/08/2020	PT Bio Farma; Faculty of Medicine Universitas Padjadjaran; National Intitute of Health Research and Development, Ministry of Health Republic of Indonesia; Sinovac Life Sciences Co., Ltd.
2	NCT04508985/Canadá	Anti-hipertensivo	Temporariamente interromper o inibidor de RAAS	Manter o uso de inibidor de RAAS	Ainda não recrutando	11/08/2020	McGill University Health Centre; Research Institute of the McGill University Health Centre; Jewish General Hospital (Montreal, Quebec, Canada); Montreal General Hospital (Montreal, Quebec, Canada); Université de Lorraine, Centre d'Investigation Clinique Plurithématique Inserm 1433 (Nancy France)
3	NCT04508023/EUA	Anticoagulante	Rivaroxabana	Placebo	Ainda não recrutando	11/08/2020	Janssen Research & Development, LLC
4	NCT04508439/México	Anticoagulante	Enoxaparina em dose profilática	Enoxaparina em dose terapêutica	Recrutando	11/08/2020	Hospital Regional de Alta especialidad de Ixtapaluca
5	NCT04507256/Reino Unido	Produto biológico	AZD7442	Placebo	Ainda não recrutando	11/08/2020	AstraZeneca; Parexel

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de Covid-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972